

CHROMATOGRAPHIC SEPARATION OF OPTICAL ISOMER

Patent number: JP11255671
Publication date: 1999-09-21
Inventor: ONISHI ATSUSHI
Applicant: DAICEL CHEM
Classification:
- **International:** C07B57/00; B01D15/08; C07D217/04; C07M7/00
- **European:**
Application number: JP19980059289 19980311
Priority number(s): JP19980059289 19980311

[Report a data error here](#)

Abstract of JP11255671

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a chromatographic separation of optical isomers in which a polysaccharide derivative chiral stationary phase is used as a chiral stationary phase and the mobile phase that has high separation performance, particularly giving a high fractionation productivity in the fractionation process, is used as a mobile phase. **SOLUTION:** In this chromatographic separation of optical isomers, a polysaccharide derivative chiral stationary phase is used as a chiral stationary phase, while a mixed solvent comprising a solvent selected from the group consisting of ethers, ketones, esters, amides and halogenated solvents, and hydrocarbon solvents is used as a mobile phase solvent.

Data supplied from the esp@cenet database – Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-255671

(43)公開日 平成11年(1999)9月21日

(51)Int.Cl.⁶
C 0 7 B 57/00
B 0 1 D 15/08
C 0 7 D 217/04
// C 0 7 M 7:00

識別記号
3 1 0

F I
C 0 7 B 57/00
B 0 1 D 15/08
C 0 7 D 217/04

3 1 0

審査請求 未請求 請求項の数5 O.L (全8頁)

(21)出願番号 特願平10-59289

(22)出願日 平成10年(1998)3月11日

(71)出願人 000002901
ダイセル化学工業株式会社
大阪府堺市鉄砲町1番地
(72)発明者 大西 敦
茨城県つくば市千現1丁目14-14パークハイツ千現202
(74)代理人 弁理士 古谷 駿 (外3名)

(54)【発明の名称】 光学異性体のクロマト分離法

(57)【要約】

【課題】 キラル固定相として多糖誘導体系キラル固定相を用いたクロマト分離法において、高い分離性能、特に分取の場合は高い分取生産性を与える移動相溶剤を使用する光学異性体のクロマト分離法の提供。

【解決手段】 キラル固定相として多糖誘導体系キラル固定相を用い、移動相溶剤として、エーテル系溶剤、ケトン系溶剤、エステル系溶剤、アミド系溶剤及びハロゲン系溶剤からなる群より選ばれる溶剤と、炭化水素系溶剤との組み合わせからなる混合溶剤を用いる光学異性体のクロマト分離法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 キラル固定相として多糖誘導体系キラル固定相を用い、移動相溶剤として、エーテル系溶剤、ケトン系溶剤、エステル系溶剤、アミド系溶剤及びハロゲン系溶剤からなる群より選ばれる溶剤と、炭化水素系溶剤との組み合わせからなる混合溶剤を用いることを特徴とする光学異性体のクロマト分離法。

【請求項2】 混合溶剤が、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、クロロホルム及び塩化メチレンからなる群より選ばれる溶剤と、ヘキサンとの組み合わせからなるものである請求項1記載の光学異性体のクロマト分離法。

【請求項3】 多糖誘導体系キラル固定相が、多糖誘導体を担体に化学結合させたものである請求項1又は2記載の光学異性体のクロマト分離法。

【請求項4】 多糖誘導体系キラル固定相が、多糖誘導体を担体にコーティングした後、多糖誘導体同士を架橋させたものである請求項1又は2記載の光学異性体のクロマト分離法。

【請求項5】 多糖誘導体系キラル固定相が、多糖誘導体を担体にコーティングした後、多糖誘導体表面に合成ポリマーを被覆させたものである請求項1又は2記載の光学異性体のクロマト分離法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、光学異性体の光学分割において高い分離効果を有するクロマト分離法に関し、特に、クロマト分取を行う場合に、高い分取生産性が得られるクロマト分離法に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 従来から、多糖類やその誘導体、例えばセルロース、アミロース等のエステル誘導体、カルバメート誘導体が高い光学分割能力を示すことはよく知られている。また、これらをシリカゲル上に物理的に吸着、担持させたクロマトグラフィー用分離剤が幅広い光学分割能、高い段数、耐久性を示す優れた分離剤であることもよく知られている (Y. Okamoto, M. Kawashima and K. Hatada, J. Am. Chem. Soc., 106, 5357, 1984等)。

【0003】 しかしながら、上記の物理吸着型分離剤においては、多糖誘導体を溶解あるいは膨潤せしめる溶剤は移動相に使用することができず、分離条件選択に制約があった。また、分離剤に強く吸着する汚染物質の洗浄においても、洗浄溶剤が制限されるという欠点があった。これらの欠点から、①多糖誘導体をシリカゲルに直接化学結合させる(特開昭62-270,602号公報、特開平7-138,301号公報等)、②多糖誘導体をシリカゲルにコーティングした後、多糖誘導体同士を架橋させる(特開平8-59,702号公報等)、あるいは③多糖誘導体をシリカゲルにコーティングした後、多糖誘導体表面に合成ポリマーを被覆させることで、多糖誘導体を担体に固定して、耐溶剤性をもたせたものである。これら多糖誘導体系キラル固定相は、前記先行文献に記載の公知の方法で製造することができる。これら以外にも、光照射、ラジカル重合等の処理を施すことによ

リカゲルにコーティングした後、多糖誘導体表面に合成ポリマーを被覆させる(特願平9-271,064号等)ことで、多糖誘導体をシリカゲルに固定して、耐溶剤性をもたせる固定化型分離剤も提案されている。

【0004】 さて、近年、多糖誘導体系キラル固定相を用いた光学異性体の分取法(製造法)が注目されてきており、いくつかの特定の分離対象物に対する分取法がそれ提案されている(特開昭61-161,226号公報、特開昭61-267,536号公報、特開平2-69,456号公報、W095/23125号公報等)。

【0005】 しかるに、これら先行文献に開示されているキラル固定相は物理吸着型分離剤であるため、移動相溶剤の種類が限られ、ヘキサン/アルコール系溶剤がほとんどである。この場合、ヘキサン/アルコール系溶剤に対して、溶解性の低い試料(分離対象物)では、低い分取生産性しか得られないという短所があった。

【0006】 一方、前記の固定化型分離剤を用いて、光学異性体のクロマト分離を行う場合の具体的な移動相については、まだよく研究がなされておらず、特に、高い分取生産性を与える移動相に関しては知られていないかった。

【0007】 このような背景の下に、本発明が解決しようとする課題は、キラル固定相として多糖誘導体系キラル固定相を用いたクロマト分離法において、高い分離性能、特に分取の場合は高い分取生産性を与える移動相溶剤を使用する光学異性体のクロマト分離法を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、前記の課題を解決するため、鋭意研究した結果、本発明に到達した。すなわち、本発明は、キラル固定相として多糖誘導体系キラル固定相を用い、移動相溶剤として、エーテル系溶剤、ケトン系溶剤、エステル系溶剤、アミド系溶剤及びハロゲン系溶剤からなる群より選ばれる溶剤(以後、B溶剤と呼ぶ)と、炭化水素系溶剤(以後、A溶剤と呼ぶ)との組み合わせからなる混合溶剤を用いることを特徴とする光学異性体のクロマト分離法である。

【0009】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の実施の形態を詳細に説明する。

【0010】 本発明において、多糖誘導体系キラル固定相は、固定化型分離剤であり、具体的には、①多糖誘導体を担体に直接化学結合させる、②多糖誘導体を担体にコーティングした後、多糖誘導体同士を架橋させる、あるいは③多糖誘導体を担体にコーティングした後、多糖誘導体表面に合成ポリマーを被覆させることで、多糖誘導体を担体に固定して、耐溶剤性をもたせたものである。これら多糖誘導体系キラル固定相は、前記先行文献に記載の公知の方法で製造することができる。これら以外にも、光照射、ラジカル重合等の処理を施すことによ

って、不溶性を付与した多糖誘導体系キラル固定相でもよい。

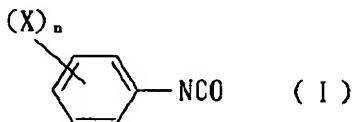
【0011】本発明の多糖誘導体系キラル固定相を形成する多糖とは、合成多糖、天然多糖及び天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでもよいが、好ましくは結合様式の規則性の高いものが望ましい。例示すれば β -1,4-グルカン(セルロース)、 α -1,4-グルカン(アミロース、アミロベクチン)、 α -1,6-グルカン(デキストラン)、 β -1,6-グルカン(ブスツラン)、 β -1,3-グルカン(例えばカードラン、シゾフィラン等)、 α -1,3-グルカン、 β -1,2-グルカン(Crown Gall多糖)、 β -1,4-ガラクタン、 β -1,4-マンナン、 α -1,6-マンナン、 β -1,2-フラクタン(イヌリン)、 β -2,6-フラクタン(レパン)、 β -1,4-キシラン、 β -1,3-キシラン、 β -1,4-キトサン、 α -1,4-N-アセチルキトサン(キチン)、フルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉も含まれる。これらの中では、高純度の多糖を容易に入手できるセルロース、アミロース、 β -1,4-キシラン、 β -1,4-キトサン、キチン、 β -1,4-マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。

【0012】これらの多糖の数平均重合度(1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数)は5以上、好ましくは10以上であり、特に上限はないが、500以下であることが取り扱いの容易さの点で望ましい。

【0013】本発明に用いられる多糖誘導体としては、上記のような多糖の水酸基の一部に該水酸基と反応しうる官能基を有する化合物を、従来公知の方法でエステル結合、ウレタン結合あるいはエーテル結合等させることにより誘導体化して得られる化合物が挙げられる。ここで水酸基と反応しうる官能基を有する化合物としては、イソシアノ酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシ化合物、アルデヒド、アルコールあるいはその他脱離基を有する化合物であればいかなるものでもよく、これらの脂肪族、脂環族、芳香族、ヘテロ芳香族化合物を用いることができる。これらの化合物の中では、下記一般式(I)で表される化合物が特に好ましい。

【0014】

【化1】



【0015】(式中、Xはハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基を示し、nは1～3の数を示す。)

本発明に用いられる多糖誘導体として特に好ましいもの

は、1单糖当たり0.1個以上のエステル結合又はウレタン結合を有する多糖のエステル又はカルバメート誘導体である。

【0016】本発明の多糖誘導体系キラル固定相を製造する際に用いられる担体としては、多孔質有機担体または多孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリナ、酸化チタン、ケイ酸塩、ヒドロキシアバタイトなどであり、特に好ましい担体はシリカゲルである。担体の粒径は0.1μm～10mm、好ましくは1μm～300μmであり、平均孔径は10Å～100μm、好ましくは50Å～5000Åである。担体としてシリカゲルを用いる場合、その表面は残存シラノールの影響を排除するために表面処理が施されていることが望ましいが、全く表面処理が施されていなくても問題ない。

【0017】本発明において移動相溶剤は、上記A溶剤とB溶剤とを組み合わせた混合溶剤であるが、B溶剤のうち、エーテル系溶剤としてはテトラヒドロフラン(THF)等が、ケトン系溶剤としてはアセトン等が、エステル系溶剤としては酢酸エチル等が、アミド系溶剤としてはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等が、ハロゲン系溶剤としてはクロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。またA溶剤の炭化水素系溶剤としてはヘキサン等が挙げられる。本発明に用いられる混合溶剤中のA溶剤とB溶剤の配合比率は、A/B(容量比)=95/5～10/90が好ましく、90/10～20/80が更に好ましい。

【0018】本発明における移動相溶剤は、従来の物理吸着型分離剤には、多糖誘導体の溶解性の点からあまり適用されてこなかったものであるが、本発明においては固定化型分離剤を使用するため、適用が可能となった。本発明における移動相溶剤には、必要に応じて、ジエチルアミン、あるいはトリフルオロ酢酸を少量添加することができる。本発明における移動相溶剤の適用によって、従来のヘキサン/アルコール系溶剤と比べると、驚くべきほどに分離性能が良好となり、分取生産性が向上した。

【0019】本発明の光学異性体のクロマト分離法は、単カラムによる回分式プロセスでも、複数本のカラムを連続した連続式の擬似移動床法プロセスでも適用できる。

【0020】

【発明の効果】本発明の光学異性体のクロマト分離法により、高い分離性能、特に分取の場合は高い分取生産性が得られ、経済的に光学活性体の製造が可能となる。

【0021】

【実施例】以下に、実施例をあげ、本発明をさらに詳細

に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、本発明の要旨の範囲で適宜に変形して実施することができる。なお、実施例において、分離係数 α は

$$\text{分離係数 } \alpha = \frac{\text{より強く吸着されるエナンチオマーの容量比}(k')}{\text{より弱く吸着されるエナンチオマーの容量比}(k')}$$

ここで容量比(k')は次式により定義される。

$$\text{容量比}(k') = \frac{\text{エナンチオマーの保持時間}-\text{デッドタイム}}{\text{デッドタイム}}$$

【0023】製造例1

多糖誘導体をシリカゲルにコーティングした後、多糖誘導体同士を架橋させたキラル固定相の製造

① シリカゲル表面不活性化処理

多孔質シリカゲル（ダイソーブラジル社製、SP-1000、粒径7μm、平均細孔径1000Å）を3-アミノプロピルトリエトキシシランと反応させることにより、アミノプロピルシラン処理（APS処理）を施した。このAPS処理シリカゲル200gを塩化メチレン1.0リットル中、室温で、3.5-ジメチルフェニルイソシアネート15mlと1.5時間反応させた。これをグラスフィルターで汎取し、塩化メチレン/メタノール=2/1、及び塩化メチレン、エタノール、アセトン、ヘキサンで順次洗浄した後、真空乾燥を行った。

【0024】② セルロース-6-ヒドロキシ-2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)の合成
窒素雰囲気下、公知の方法によって合成したグルコース単位で、0.9から1.0個のトリチル基が反応したトリチルセルロース4.0gを乾燥ビリジンに溶かし、3,5-ジメチルフェニルイソシアネート10mlを加えて、100°Cで25時間攪拌した。これをメタノール700mlに注ぎ込み、析出した固体を汎取し、エタノール、ヘキサンで洗浄して、乾燥後、濃塩酸入りメタノール（セルロース誘導体1.0gにつき、0.25ml濃塩酸と40mlメタノール）中で攪拌し、トリチル基を除去した。脱トリチル化されたセルロース誘導体を汎取し、エタノール、ヘキサンで洗浄して、乾燥し、セルロース-6-ヒドロキシ-2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)14.9gを得た。

【0025】③ セルロース-6-ヒドロキシ-2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)が担持されたシリカゲルの調製

②で得たセルロース-6-ヒドロキシ-2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)1.5gを8mlのTHFに溶解し、これを①のシリカゲル5.7gへ均一にふりかけ、塗布した。溶剤を留去した後、メタノール、エタノール、ヘキサンで順次洗浄し、乾燥して、セルロース誘導体が担持されたシリカゲル7.1gを得た。

【0026】④ セルロース誘導体同士のみの架橋反応によるシリカゲルへの固定化

③で得たセルロース誘導体が担持されたシリカゲル6.7

以下の式により求めた。

【0022】

【数1】

gへ、乾燥トルエン35mlを加え、さらにジフェニルメタジイソシアネート110mg、乾燥ビリジン5ml溶液を加えて、110°Cで5時間加熱攪拌した。反応終了後、汎取し、THF、メタノール、エタノール、ヘキサンで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、セルロース誘導体同士のみの架橋反応によってシリカゲルへ固定化された分離剤6.8gを得た。

【0027】⑤ シリカゲルに固定化されたセルロース誘導体の未反応水酸基の修飾

④で得た分離剤へ、乾燥トルエン25ml、乾燥ビリジン25mlを加え、さらに、3,5-ジメチルフェニルイソシアネート0.5mlを加えて、110°Cで18時間加熱攪拌し、セルロース誘導体同士のみの架橋反応によってシリカゲルへ固定化されたセルロース誘導体の未反応水酸基のカルバモイル化を行った。反応終了後、汎取し、THF、メタノール、エタノール、ヘキサンで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、その結果得られた最終分離剤は6.9gであった。シリカゲルへのセルロース誘導体の担持量は、20%（セルロース中のグルコース単位の水酸基3個のうち、2.7個がカルバモイル化されているとして計算）であった。

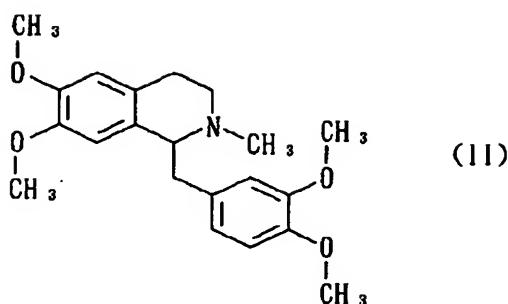
【0028】⑥ ⑤で得られた分離剤のカラムへの充填
⑤で製造したセルロース誘導体同士のみの架橋反応によってシリカゲル上に固定化された分離剤3.5gを、分散溶剤及び加圧溶剤にメタノールを用いて、スラリー充填法により、長さ25cm、内径0.46cmのステンレス製カラムに充填した。このときの圧力は250kgf/cm²であった。

【0029】実施例1～3、比較例1

移動相溶剤として表1に示す混合溶剤を用い、下記条件で、下記式(I)で表されるラウダノシンのラセミ体を光学分割した。結果を表1に示す。

【0030】

【化2】



【0031】<光学分割条件>

キラル固定相：製造例1で製造した分離剤

移動相流速：1.0 ml/min

温度：40°C

検出：254nm

試料濃度：2mg/1.0ml

打ち込み量：20μl

【0032】

【表1】

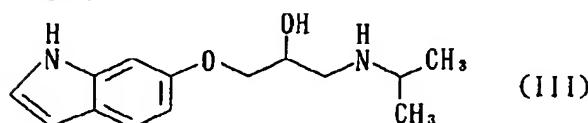
	移動相溶剤（容量比）	分離係数 α
実施例1	ヘキサン/THF/ジエチルアミン =65/35/0.1	4.35
実施例2	ヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン =75/25/0.1	4.28
実施例3	ヘキサン/塩化メチレン/ジエチルアミン =50/50/0.1	3.18
比較例1	ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン =85/15/0.1	2.74

【0033】実施例4～6、比較例2

移動相溶剤として表2に示す混合溶剤を用い、下記条件で、下記式(III)で表されるピンドロールのラセミ体を光学分割した。結果を表2に示す。

【0034】

【化3】



【0035】<光学分割条件>

キラル固定相：製造例1で製造した分離剤

移動相流速：1.0 ml/min

温度：40°C

検出：254 nm

試料濃度：2mg/1.0ml

打ち込み量：20μl

【0036】

【表2】

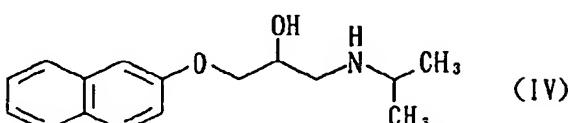
	移動相溶剤（容量比）	分離係数 α
実施例4	ヘキサン/THF/ジエチルアミン =75/25/0.1	2.17
実施例5	ヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン =60/40/0.1	2.08
実施例6	ヘキサン/塩化メチレン/ジエチルアミン =20/80/0.1	2.25
比較例2	ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン =75/25/0.1	1.72

【0037】実施例7～9、比較例3

移動相溶剤として表3に示す混合溶剤を用い、下記条件で、下記式(IV)で表されるプロプラノロールのラセミ体を光学分割した。結果を表3に示す。

【0038】

【化4】



【0039】<光学分割条件>

キラル固定相：製造例1で製造した分離剤

移動相流速：1.0 ml/min

温度：40°C

検出：254 nm

試料濃度 : 2 mg/1.0ml
打ち込み量 : 20 μ l

【0040】
【表3】

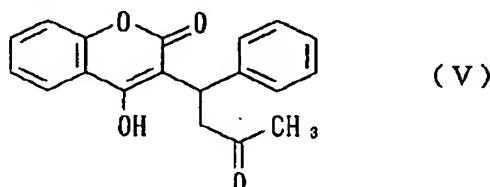
	移動相溶剤 (容量比)	分離係数 α
実施例7	ヘキサン/THF/ジエチルアミン =80/20/0.1	1.71
実施例8	ヘキサン/酢酸エチル/ジエチルアミン =75/25/0.1	1.33
実施例9	ヘキサン/塩化メチレン/ジエチルアミン =75/25/0.1	1.70
比較例3	ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン =90/10/0.1	1.37

【0041】実施例10~12、比較例4

移動相溶剤として表4に示す混合溶剤を用い、下記条件で、下記式(V)で表されるワルファリンのラセミ体を光学分割した。結果を表4に示す。

【0042】

【化5】



【0043】<光学分割条件>

キラル固定相：製造例1で製造した分離剤

移動相流速 : 1.0 ml/min

温度 : 40°C

検出 : 254nm

試料濃度 : 2 mg/1.0ml

打ち込み量 : 20 μ l

【0044】

【表4】

	移動相溶剤 (容量比)	分離係数 α
実施例10	ヘキサン/THF/トリフルオロ酢酸 =80/20/0.1	1.82
実施例11	ヘキサン/酢酸エチル/トリフルオロ酢酸 =80/20/0.1	1.87
実施例12	ヘキサン/塩化メチレン/トリフルオロ酢酸 =50/50/0.1	1.97
比較例4	ヘキサン/2-プロパノール/トリフルオロ酢酸 =70/30/0.1	1.75

【0045】実施例13、比較例5, 6

キラル固定相として製造例1で製造した分離剤（実施例13、比較例5）又はセルローストリス（3,5-ジメチルフェニルカルバメート）をシリカゲルにコーティングした分離剤（商品名：CHIRALCEL OD、ダイセル化学工業株式会社製、比較例6）、移動相溶剤として表5に示す混合溶剤を用い、下記条件で、上記式(V)で表されるワルファリンのラセミ体の光学分割を行い、下記方法で分取生産性を評価した。結果を表5に示す。また、実施例13で得られたクロマトグラムを図1に、比較例5で得られたクロマトグラムを図2に、比較例6で得られたクロマトグラムを図3にそれぞれ示す。

【0046】<光学分割条件>

移動相流速 : 1.0 ml/min

温度 : 40°C

検出 : 254 nm

<分取生産性評価法>移動相で最大溶解量のラセミ体打ち込み量を増やしてゆき、ほぼベースライン分離しなくなった時点での打ち込み量（ラセミ体最大打ち込み量）の1/2を1回打ち込み当たりのエナンチオマー最大打ち込み量 (mg/回)、第1ピークの立上がりから第2ピークがベースラインに戻るまでのピークインターバル時間を Δt (min/回)とし、下記の式により分取生産性（1時間当たりの各エナンチオマー分取量；mg/hr）を求めた。

【0047】分取生産性 (mg/hr) = エナンチオマー最大打ち込み量 (mg/回) × 1時間当たりの打ち込み回数 (回/hr)

ここで、1時間当たりの打ち込み回数は、以下の式で定義される。

1時間当たりの打ち込み回数 (回/hr) = $60 (\text{min}/\text{hr}) / \Delta t (\text{min}/\text{回})$

【0048】

【表5】

	実施例13	比較例5	比較例6
キラル固定相	製造例1で製造した分離剤	製造例1で製造した分離剤	CHIRALCEL OD
移動相溶剤 (容量比)	ヘキサン/THF/ジエチルアミン =65/35/0.1	ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン =85/15/0.1	ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン =85/15/0.1
分離係数 α	4.35	2.74	1.85
ラセミ体の最大溶解量	10.0 mg/ml	5.0 mg/ml	5.0 mg/ml
ラセミ体打ち込み量	2.5 ml	3.0 ml	1.0 ml
ラセミ体最大打ち込み量	25.0 mg (10×2.5)	15.0 mg (5.0×3.0)	5.0 mg (5.0×1.0)
エナンチオマー最大打ち込み量	12.5 mg/回 (25.0/2)	7.5 mg/回 (15.0/2)	2.5 mg/回 (5.0/2)
ピークインターバル 時間 Δt	13.2 min	15.5 min	4.6 min
1時間当たり打ち込み回数	4.5 回/hr (60/13.2)	3.9 回/hr (60/15.5)	13.0 回/hr (60/4.6)
分取生産性	56.3 mg/hr (12.5×4.5)	29.2 mg/hr (7.5×3.9)	32.5 mg/hr (2.5×13.0)

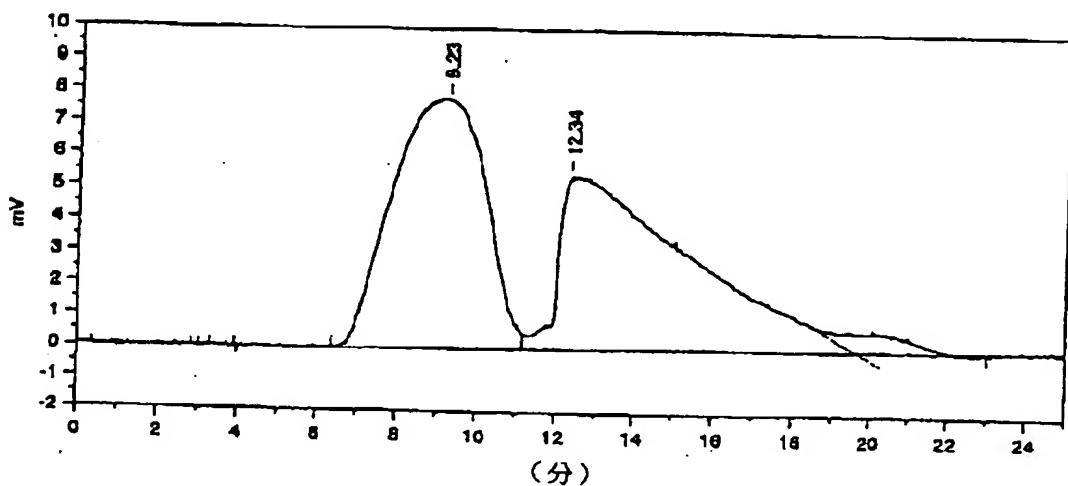
【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例13で得られたクロマトグラムである。

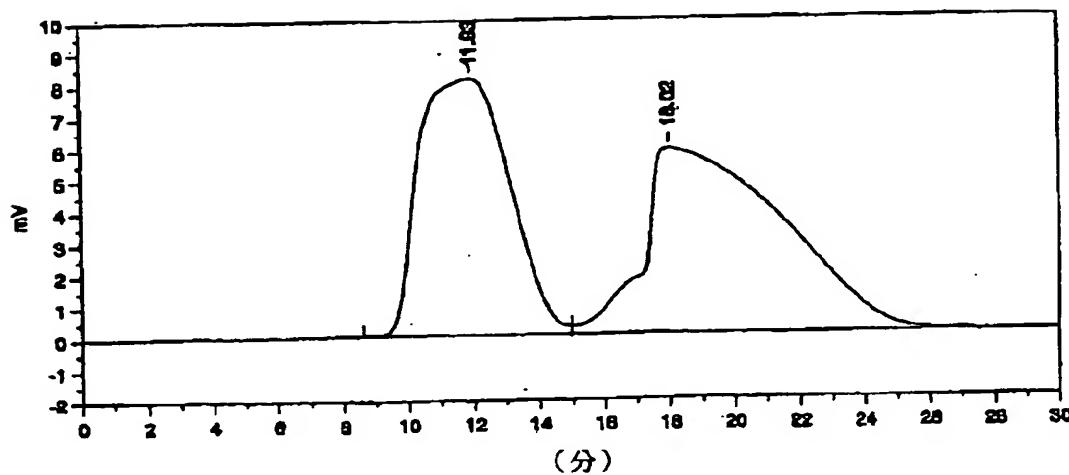
【図2】 比較例5で得られたクロマトグラムである。

【図3】 比較例6で得られたクロマトグラムである。

【図1】



【図2】



【図3】

